FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 72

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre BRIARD

né le 30 décembre 1934 à PARIS

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DES HEMORRAGIES OBSTETRICALES PAR AFIBRINEMIE AU MOYEN DE L'INHIBITEUR DE KUNITZ

Président : M. MERGER, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 — **THÈSE** N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre BRIARD

né le 30 décembre 1934 à PARIS

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DES HEMORRAGIES OBSTETRICALES PAR AFIBRINEMIE AU MOYEN DE L'INHIBITEUR DE KUNITZ

Président : M. MERGER, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		DELMAS (A.)
Anatomie pathologique		DELARUE (J.)
Anesthésiologie		BAUMANN (J.)
Biochimie médicale		JAYLE (M. F.)
» » (Profr à titre personnel)		ETTORI (J.)
» » (Profr à titre personnel)		SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		FAUVERT (R.)
» » (Profr à titre personnel)		BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	N.
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
	Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		N.
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		N.
Embryologie		GIROUD (A.)
» (Profr à titre personnel)		TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)		SÈZE (S. de)
Histologie		VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» » (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (» »)	PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)

	MM.
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires . . . . . Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Je dédie ce travail

A ma famille

A tous mes professeurs

A ma fiancée

A mes amis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554028_0002

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur MERGER

Professeur de clinique obstétricale
à la Faculté de Médecine de Paris.

A Monsieur le Professeur MORIN

Professeur agrégé, Médecin-gynécologue
accoucheur des Hôpitaux de Paris.

Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour les conseils qu'il nous a prodigués.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux (Externat)

Nous remercions tout particulièrement

Le Laboratoire Cloay

Monsieur le Docteur B.BORDE

de l'aide et des moyens mis à notre disposition, avec toute notre reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DES HEMORRAGIES OBSTETRICALES PAR AFIBRINEMIE AU MOYEN DE L'INHIBITEUR DE KUNITZ

INTRODUCTION

A propos d'une observation d'hémorragie obstétricale par afibrinémie traitée par l'inhibiteur de **KUNITZ** nous avons tenté de faire le point de l'état actuel de cette question et d'envisager les possibilités thérapeutiques apportées par ce nouveau produit.

HISTORIQUE

Les premières notions relatives à la fibrinolyse remontent à la moitié du siècle passé. Mais il faudra attendre 1946 pour voir émerger la notion de syndrome hémorragique par fibrinolyse.

- En 1830 - **BURDACH** écrit dans son "Traité de physiologie considéré comme une science d'observation" :
  "Home en plongeant une aiguille rougie au feu dans un anévrisme, détermina une coagulation instantané du sang que renfermait la tumeur ; mais au bout de quelques jours, l'anévrisme était dans le même état qu'auparavant ; le sang coagulé avait donc dû se liquéfié de nouveau..."

- 1836 - Denis de **COUMERCY** observe la dissolution spontanée du caillot de fibrine au contact d'une solution de chlorure de sodium à 10%.
  ZIMMERMANN, **GREEN**, **LIMBOURG**, **ARTHUS** et **DASTRE** observent le même phénomène avec diverses solutions salines (nitrate de potassium, sulfate de calcium, d'amonium, de sodium, de magnésium, de fluorure de sodium et de chlorure d'ammonium)

- 1893 - **DASTRE** compare la lyse de la fibrine par la trypsine à la lyse de la fibrine par les solutions salines et nomme cette dernière "fibrinolyse".

- 1903 - **DELEZENNE** et **POZERSKI** remarquent que l'activité lytique du sérum, très accélérée par l'addition de chloroforme, est atténuée par l'addition de sérum frais non chloroformé ; ainsi est établie la notion d'inhibition de ferments lytiques.

- 1906 - **MORAWITZ** met en évidence la propriété lytique du sang de sujets frappés de mort subite. Le sang incoagulable de tels sujets, lyse la fibrine d'un sang normal.

- 1907 - **OPIE** et **BARKER** réalisent le fractionnement du plasma de boeuf et retrouvent l'enzyme fibrinolytique dans la fraction globulinique et son inhibiteur dans la fraction albuminique.

- **1930 - DURGENS et TRAUTWEIN** décrivent pour la première fois l'apparition d'une hypofibrinogénémie au cours d'un cancer de la prostate.

- 1933 - **TILLET** et **GARNER** découvrent l'activité lytique de cultures filtrées de certaines souches de streptocoques hémolytiques.

- 1944 - **CHRISTENSEN, MACLEUD** découvrent la fibrinolysine, son profacteur et un de ses activateurs.

- 1946 - **MAC FARLANE** et **PILLING** établissent la notion de fibrinolyse pathologique en montrant que les syndrômes hémorragiques observés trouvent leur origine dans un excès de fibrynolysine circulante.

  TAGNON, DAVIDSON et **TAYLOR** publient les premières observations de fibrinolyse associée à un syndrôme

hémorragique du post-partum. Des phénomènes identiques sont relatés au cours de cyrrhose (VACHON), de toxémie gravidique (SMITH), du décollement prématuré du placenta (DIECKMANN, GRASSET, MOLONEY) de l'isoimmunisation anti rhésus (PIGEAUD, WEINER).

- 1952 - SOULIER, MATHEY, publient plusieurs syndrômes hémorragiques mortels, par défibrination, et avec fibrinolyse au cours des exerèses pulmonaires et du post-abortum.

- 1957 - GUILHEM, PONTONNIER, BIERME et DUCAS, à propos de 20 observations personnelles d'hémorragies par incoagulabilité sanguine en obstétrique, rappellent que celles ci sont dues en réalité à la disparition de plusieurs facteurs essentiels de la coagulation et que dans la majorité des cas, elles débutent par un stade localisé facilement réversible, et proposent un traitement par le plasme sec concentré.

- 1960 - Une thèse est publiée sous le titre "fibrinolyse sanguine et états fibrinolytiques" (Pierre Malige)

Depuis, le nombre des publications ne cessent d'augmenter dans les revues médicales et biologiques, surtout depuis l'apparition d'un nouveau produit - l'inhibition de KUNITZ - pour le traitement de ces états fibrinolytiques.

Signalons en particulier la première publication par MERGER et collaborateurs de la guérison d'un fibrinolyse aiguë chez une accouchée, par l'inhibiteur de KUNITZ. (Presse Médicale 1er Avril 1961)

I - RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Pour qu'il y ait hémostase efficace "in vivo", il faut :

- une intégrité physiologique des vaisseaux
- et une coagulation normale du sang.

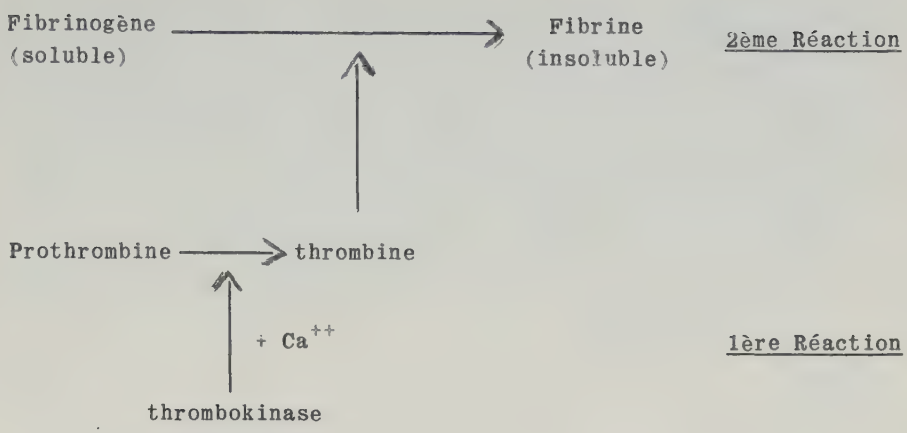
On peut partager en quatre temps le déroulement des phénomènes qui réalisent l'hémostase :

- Temps pariétal
- Temps endothélio plaquettaire
- Temps plasmatique :..... Formation du caillot
- Temps thrombodynamique :
  - phase constructive (synérèse. Rétraction)
  - phase déstructive (fibrinolyse)

  Evolution du caillot

1° - La constitution du caillot -

Elle résulte d'un ensemble de réactions enzymatiques autocatalytiques auquelles participent des substrats, des facteurs activateurs et des inhibiteurs d'origine plasmatique cellulaire et tissulaire.



Ce schéma de Morawitz est toujours valable malgré la découverte de nouveaux facteurs qui rendent plus complexe le déroulement de ces deux réactions.

a) - Le fibrinogène

Nature

Proteine plasmatique assez instable. Son P.M. est compris entre 400.000 et 500.000. Sa molécule allongée atteint 700 A° de long, pour 30 A° de diamètre. Thermolabile, il est détruit par la chaleur à 56°C. Le fibrinogène est insoluble dans l'eau pure, soluble dans les solutions salines ; il est précipité par le chlorure de sodium à 1/2 saturation, le sulfate d'ammoniun au 1/4 de saturation et les acides faibles.

Sa migration électrophorétique se fait entre les bêta 2 et les gamma globulines. Il est le constituant principal de la fraction I de Cohn.

Origine

Le fibrinogène est élaboré par les cellules hépatiques, par une fonction de synthèse différente de celle qui produit la prothrombine. Mais il est vraissemblable que la totalité du système réticulo-endothélial participe à cette synthèse.

Localisation

Protéine caractéristique du plasma (3 à 4 grammes‰) le fibrinogène existe en outre dans le hyalomère des plaquettes. C'est également un élément constitutif du cément interstitiel des tissus de soutien - des endothéliums vasculaires en particulier.

Normalement le sérum ne contient plus de fibrinogène qui, "in vitro", est totalement consommé par la coagulation.

Devenir

Au cours de la coagulation, la thrombine scinde le fibrinogène en une molécule de fibrine et un résidu peptidique (les fractions A et B de Boiley et Bettelheim). La thrombine agit comme une hydrolase dont le point d'attaque paraît être les liaisons du groupe carboxylique de l'arginine. Elle peut coaguler 10^5 fois son poids de fibrinogène.

b) - La fibrine

Sa composition chimique est voisine de celle du fibrinogène dont elle dérive. Leurs dimensions sont comparables. Elles donnent les mêmes produits de digestion protéolytique et les mêmes anti-sérums. Les fibres de fibrine dont l'organisation en réseau formera le caillot, résultent d'une polymérisation à la fois longitudinale et transversale des monomères de fibrine.

La thrombine représente le principal catalyseur et son action sur le fibrinogène s'effectue selon la relation de Quick :

$$t = \frac{k}{C}$$

où : t = temps de coagulation

C = concentration de thrombine

k = constante dépendant de la force ionique du milieu, du ph et de la présence d'activateurs ou d'inhibiteurs de thrombine à ce stade.

2° - L'évolution du caillot : Synérese et rétraction. -

Le caillot de fibrine et son évolution résultent d'une série de réactions physico-chimiques représentée dans un premier temps par un rassemblement des monomères de fibrine ; elles forment par polymérisation transversale les fibres primaires qui emprisonnent dans leurs mailles les éléments figurés du sang.

- La synerèse physicochimique, dans un deuxième temps, entraine la coalescence des fibres unitaires, l'apparition des fibres secondaires, la mise en tension des éléments plaquettaires.

- Dans un troisième temps, la rétraction des structures secondaires est responsable de la rupture de l'adhésivité des plaquettes, d'une importante réduction de volume du caillot, et d'une exsudation massive de sérum.

L'évolution du caillot ne s'arrète pas là. Il va être le siège d'une protéolyse : la fibrinolyse physiologique.

II - LA FIBRINOLYSE PHYSIOLOGIQUE

A l'état normal dans un milieu stérile un caillot abandonné dans son sérum reste intact pendant quelques jours, puis se redissout progressivement. Cette liquéfaction résulte d'une protéolyse.

La technique la plus simple pour mettre en évidence cette protéolyse consiste à observer le devenir d'un caillot de sang total. Mais des difficultés de lecture, ou les délais trop longs de cette observation, ont fait mettre au point une série de tests que nous envisagerons plus loin, en traîtant de la fibrinolyse pathologique.

1° - Observation directe d'un caillot de sang total -

A 37° C, à l'abri de toute souillure, elle montre les phénomènes suivants :

- Dans les 90 minutes qui suivent la prise en masse du sang la synérèse du caillot se traduit par une faible réduction de volume et par une légère exudation du sérum.

- Entre la 1er et la 2ème heure, on apprécie la rétraction du caillot. Sa surface, d'abord plane, se

creuse en cupule ; sa partie moyenne se détache de la paroi ; enfin l'extrémité inférieure se décolle du fond. Cette rétraction s'accompagne d'une réduction importante de son volume et d'une exudation massive de sérum, correspondant à la 3ème heure au volume du caillot rétracté.

- Les tubes sont observés toutes les heures pendant les 6 premières heures. La liquéfaction du caillot est lente, de sorte que théoriquement la lyse physiologique est de 1/10, six heures après la coagulation. Secondairement, on vérifie les tubes après 21 heures, 30 heures, 45 heures, 54 heures et 72 heures.

Chez le sujet normal la redissolution du caillot ne débute pas avant la 72ème heure et la lyse physiologique se situe entre le 3ème et le 10ème jour.

- A partir du 3ème jour, après une exudation massive de sérum pur, la lyse débutante s'extériorise par une sédimentation des éléments figurés qui se rassemble dans la partie inférieure des tubes. Le gel devient translucide et se réduit progressivement à quelques hématies retenues par une trame légère ; il flotte dans un sérum abondant, au-dessus d'un culot globulaire, se fragmente et disparaît quand la lyse est complète.

Un temps de lyse supérieure à 10 jours est considéré comme allongé, mais sans rapport semble-t-il avec une diminution de l'activité lytique.

Toutefois, il existe un rapport constant entre le temps de lyse et le taux de fibrinogène. La lyse débute plus tardivement pour un taux de fibrinogène supérieure à 5gr par litre.

Elle est par contre plus précoce si le fibrinogène est au-dessous de 3gr.

Dans l'éventualité d'une hyperactivité lytique, la coagulation s'effectue dans des délais normaux ou plus brefs pour être suivie au bout d'un temps variable (quelques minutes à quelques heures) d'une redissolution du caillot.

2° - Observation de la lyse spontanée d'un caillot de plasma oxalaté et récalcifié.

Ce procédé mesure le temps de redissolution à 37°c du caillot obtenu après récalcification d'un plasma oxalaté.

Dix cc de sang sont recueillis sur 1 cc de solution de WINTROBE. Le plasma est centrifugé - 0,25 cc de ce plasma oxalaté additionné d'un mélange égal de chlorure calcique à 3gr%. sont introduit dans un tube à hémolyse placé au bain-marie à 37°c - On vérifie que la coagulation se produise au bout de deux à trois minutes. Les tubes sont alors observés dans les mêmes conditions que précédemment.

La redissolution se traduit par un éclaircissement total du liquide. Par comparaison avec l'épreuve précédente, le temps de lyse se trouve raccourci et la lecture est en général facilitée. Cette accélération de l'activité lytique est liée à la dilution des inhibiteurs, réalisée lors de la récalcification.

Un temps de lyse inférieur à 48 heures est pathologique. Les fibrinolyses cataclysmiques s'accompagnent d'un temps de lyse inférieur à 1 heure.

3° - Observation de la lyse spontanée d'un caillot plasmatique ou sanguin coagulé par la thrombine.

Ce procédé permet une coagulation immédiate, ce qui raccourcit d'autant la mesure du temps de lyse.

De plus, l'addition de thrombine est indispensable dans l'éventualité d'un sang héparine.

III - LE SYSTEME FIBRINOLYTIQUE

Nous venons de voir qu'un caillot conservé "in vitro" dans son propre sérum reste intact pendant quelques jours, puis se redissout progressivement. Cette fibrinolyse est très complexe et constituée de profacteurs, d'activateurs et d'inhibiteurs groupés en trois systèmes :

- Un système lytique proprement dit, isolément inactif
- Deux systèmes d'activation échelonnés. (voir planche)

1° - Système lytique -

Un profacteur : la profibrinolysine, activée en fibrinolysine sous le contrôle d'inhibiteurs.

- Profacteur : la profibrinolysine

C'est une euglobuline thermolabile normale du plasma et du sérum. Elle est retrouvée dans la fraction I et III_2 de Cohn elle est immédiatement transformée en produit actif par des activateurs : fibrinolysoplastine et trypsine.

- Facteurs actifs : fibrinolysine
trypsine
enzyme prostatique

a) - Fibrinolysine

cet enzyme est habituel et physiologique. Elle a des propriétés moléculaires voisines de son précurseur. Elle présente une affinité pour la fibrine et le fibrinogène, mais inférieure à celle manifestée pour la proaccélérine et le facteur A.

Unité fibrinolytique (U. Christiensen) : activité enzymatique lysant en 30 minutes à ph 7,2 et à 37°, 1cc de caillot de fibrine de 1,25g%.

b) - Les autres facteurs lytiques sont en général pathologiques.

- Trypsine : Elle active la production de fibrinolysine ; mais elle peut aussi réaliser une lyse directe du fibrinogène et de la fibrine au cours des affections du pancréas et des interventions sur les organes pancréatico-biliaires.

- Enzyme prostatique : dans certaines affections de la prostate, cet enzyme peut passer dans le sang et réaliser un syndrôme de fibrinolyse prostatique.

- Inhibiteurs : Il y a trois séries d'inhibiteurs.

a/ Une molécule stabilisatrice (M.S.) formant avec la profibrinolysine une combinaison d'où elle peut être déplacée par le chloroforme, le cyanure de potassium, l'éthanol.

b/ L'antifibrinolysine (A.F.) qui existe dans les poumons, l'urine et surtout dans le sérum et le plasma. Elle est élaborée par le foie et se trouve concentrée à la surface des plaquettes.

c/ L'antiprotéolysine de Shulman (inhibiteur protéique I.S.) Elle limite normalement la thrombinoformation. Mais elle a une affinité plus grande pour les protéases et de trouvé déplacée de sa combinaison si une activité lytique se manifeste. Il en résulte une hypercoagubilité paradoxale par excès de thrombine, qui est la modification biologique initiale.

2° - Système activateur

La profibrinolysine est activée en fibrinolysine par les fibrinolysoplastines - directement actives dans certains tissus, ou existant à l'état de proactivateur (profibrinolysoplastine) dans le sang et certaines humeurs.

- La profibrinolysoplastine

Retrouvée dans les larmes, le lait, le liquide amniotique mais surtout dans le sang. Elle est activée par les lysokinases en facteurs directement actifs.

- La fibrinolysoplastine

Elle peut être extraite de l'urine, des poumons, du placenta, de l'utérus et des ovaires. Dans le sang elle est en équilibre avec des inhibiteurs : les antifibrinolysoplastines.

3° - Système activateur de la profibrinolysoplastine.

Il existe des lysokinases tissulaires (poumon, utérus rein)

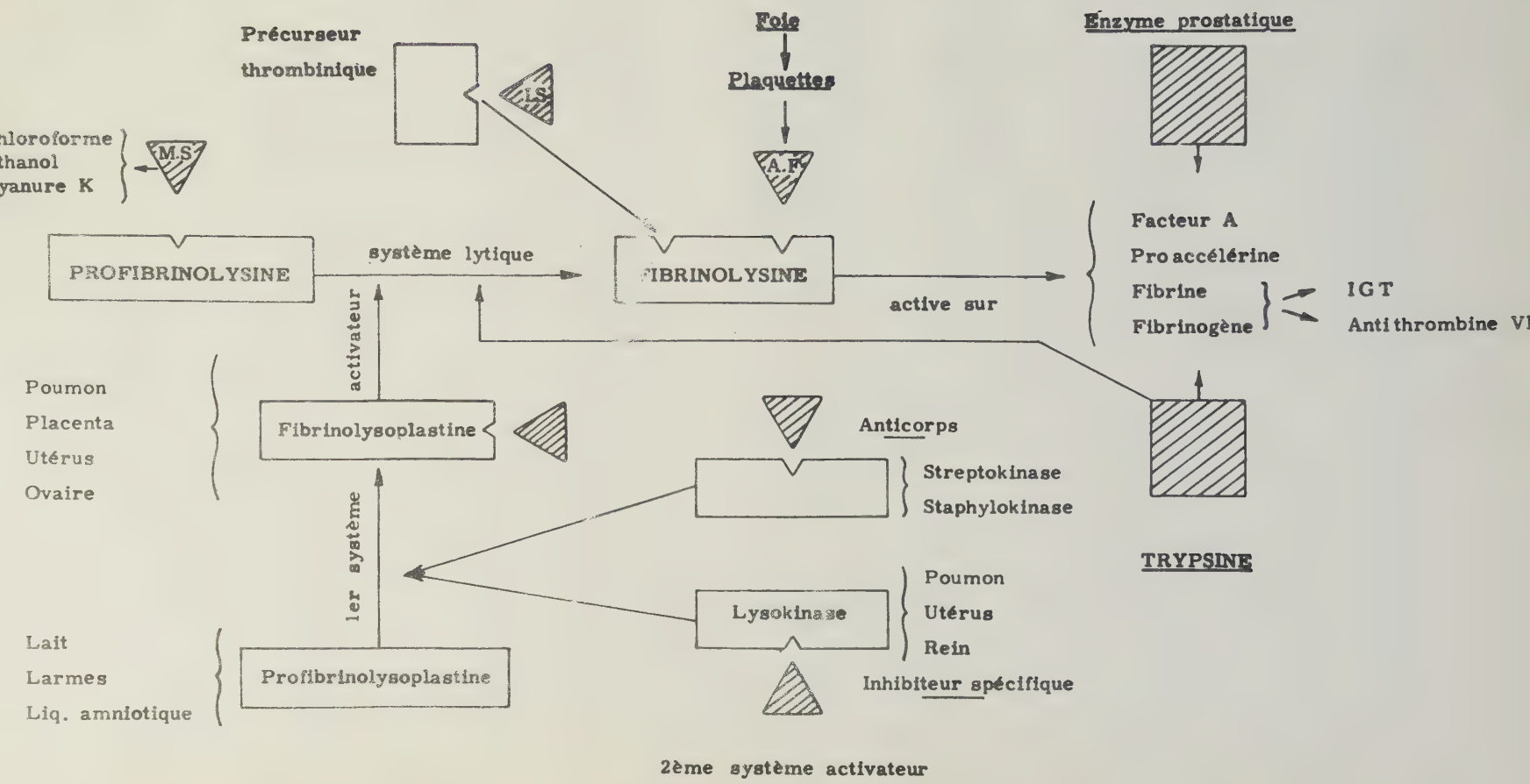
plasmatiques

microbiennes (streptokinase staphylokinase)

Ces dernières sont éventuellement neutralisés par les anticorps.

L'activité de la lysokinase plasmatique est entravée par un inhibiteur spécifique appartenant à la fraction globulinique du sang.

LE SYSTEME FIBRINOLYTIQUE (d'après RAMY)



4° - Place des inhibiteurs utilisés en thérapeutique

a/ - L'inhibiteur de KUNITZ

- Définition : C'est un inhibiteur d'enzimes protéolytiques extrait du pancréas bovin.

- Nature chimique : Substance protéique de poids moléculaire relativement élevé, se situant à la limite des protéines et des polypeptides (aux environs de 6500)

Soluble dans les solutions acides, elle est stable à la chaleur et peut être conservée sans dégradation plusieurs années.

- Propriété bio-chimique : Elle inhibe l'enzyme protéolytique de façon stoechiométrique. Le complexe ainsi formé n'a plus aucune valeur inhibitrice ou protéolytique. Dans le pancréas l'inhibiteur est lié à la trypsine, l'entérokinase libère la trypsine.

- Activité thérapeutique : Inhibe la trypsine
la chymiotrypsine
la fibrinolysine

- Définition de l'unité :
Une unité d'inhibiteur de KUNITZ inhibe une unité de trypsine.

- Posologie : Les doses à employer varient entre 2 à 5 millions d'unitéssuivant l'importance de la fibrinolyse.

b/ - L'acide ε -amino procaïque

Il inhibe la transformation de la profibrinolysine en fibrinolysine.

IV - LES HEMORRAGIES PAR AFIBRINOGENEMIE EN OBSTETRIQUE

Dans l'organisme l'équilibre de la fonction fibrinolytique est suceptible d'être rompu soit par défaut soit par excès.

- Le rôle de l'hypoactivité lytique dans la genèse de la maladie athéromateuse et des thromboses est encore trop peu connu. Toutefois il est probable que ces artériopathies aient pour causes une hypoactivité lytique et que les acquisitions récentes permettrons un traitement étiologique de ces troubles.

- Actuellement seul le rôle de l'hyperactivité lytique est bien identifié et en dehors des autres troubles profonds de la coagulation, est responsable de graves perturbations dans le 3ème et 4ème temps de la coagulation, par hypofibrinogénémie ou afibrinogénémie.

- On considére 2 types de déficit en fibrinogène
  - les afibrinogénémies congénitales
  - Les afibrinogénémies acquises

- Les premières, afibrinogénémies totales, transmises comme un caractère récéssif par des parents phénotipiquement sains, sont rares, évoquant l'hémophilie mais touchant les deux sexes. Elles sortent du cadre de notre exposé.

- Les secondes, afibrinogénémies acquises, partielles ou totales, sont consécutives à une consommation endovasculaire du fibrinogène ou a une attaque du fibrinogène par fibrinogènolyse. En fait nous verrons que ces 2 processus sont liés et s'entretiennent l'un l'autre pour aboutir à un résultat commun : le manque de fibrinogène circulant et les hémorragies qui en découlent.

1° - Circonstances d'apparition en obstétrique -

a/ - Etiologie.

Les hémorragies par afibrinogénémie s'observent surtout lors de trois circonstances :

- Le décollement prématuré du placenta et il faut qu'au moins 50% de la surface du placenta soit décollée.

- La rétention prolongée d'oeufs morts à condition que la grossesse ait évolué depuis au moins 6 mois et après une rétention de plus de 3 semaines.

- L'embolie amniotique. En dehors de ces trois grandes causes on pourra observer une afibrinogénémie au cours du post-partum aussi bien chez une primipare qu'une multipare, après une grossesse unique ou gémellaire après un accouchement normal ou dystocique ; on a publié des observations avec placenta praevia ou acreta après grossesse extra-utérine, césarienne au décours des avortements provoqués ou spontanés, crise d'eclampsie et récemment accident d'isoimunisation par facteur rhésus.

b/ - Pathogénie.

Dans la majorité des cas on retrouve soit une lésion du placenta de la caduque maternelle ou même de l'utérus

soit une hypertonie utérine spontanée, ou provoquée par des perfusions d'ocytociques. D'autres part, on peut observer des fibrinolyses localisées d'abord à la sphère génitale qui se généralisent ensuite. On peut donc penser qu'il y a passage d'une substance présente au niveau de l'utérus dans la circulation générale. Ce passage est expliquée par l'augmentation excessive de la pression hydrostatique intra-utérine par rapport à la pression veineuse maternelle ou par autolyse du placenta et de la caduque au cours des rétentions prolongées d'oeufs morts.

Quelle est la substance ainsi responsable de l'afibrinogénémie ?

- La théorie fibrinolytique - Les fibrinolysoplastines contenues dans l'utérus ou le placenta ou les profibrinolysoplastines contenues dans le liquide amniotique passeraient dans la circulation maternelle, entrainant l'activation de la profibrinolysine en fibrinolysine ; phénomène accéléré encore par la présence de lysokinases microbiennes au niveau de l'utérus.

- La théorie thromboplastique - Le placenta, la caduque et le liquide amniotique sont riches en thromboplastine active - responsable de l'hémostase spontanée qui se produit au niveau de la plaie utérine après la délivrance - Cette thromboplastine passant dans la circulation générale entrainerait à l'intérieur des vaisseaux les réactions en chaine de la coagulation : le fibrinogène se transforme en fibrine réalisant des thrombi qui tapissent l'épithelium des capillaires comme on peut le vérifier à l'autopsie après la mort de certaines afibrinemies aigues. Le sang devient donc incoagulable par consommation des facteurs de la coagulation et en particulier du fibrinogène.

Dans le 1er cas il y a afibrinogénémie par fibrinogénolyse et nous verront comment prouver par le laboratoire cette fibrinogénolyse, dans le second cas il y a afibrino

génémie sans fibrinogénolyse mais en fait ces deux mécanismes sont liés . La précipitation de fibrine dans les vaisseaux entrainant une accentuation des phénomènes fibrinolytiques physiologiques et par conséquent l'agravation du déficit en fibrinogène.

Précisons encore que les hémorragies par afibrinogénémie après fibrinogènolyse sont aggravées par destruction fibrinolytique des caillots de fibrine réalisant l'hémostase. Ce qui explique les hémorragies retardées et les hémorragies survenant malgré un taux de fibrinogène théoriquement suffisant pour réaliser une bonne coagulation.

Soulignons enfin que les troubles de l'hémostase observés au cours des hyperactivités lytiques sont encore aggravés par la destruction par la fibrinolysine du facteur. de la coagulation et de la proaccélérine; de même que la lyse du fibrinogène ou de la fibrine libère entre autre une antithrombine VI et le facteur I.G.T.

2° - <u>Aspects cliniques des hémorragies par hypofibrinogénémie</u> -

Les facteurs intervenant dans la constitution des états fibrinolytique sont très nombreux et variés ce qui explique que l'on puisse rencontrer.

- Des fibrinolyses latentes difficiles à dépister.
- Des fibrinolyses chroniques sans gravité particulière.
- Des fibrinolyses progressivement évolutives
- Des fibrinolyses aigues, responsables d'hémorragies intarissables.

Nous rapportons <u>deux observations</u> d'hémorragies du post-partum par fibrinolyse dont l'une traitée par le fibrinogène seul et l'autre par l'inhibiteur de KUNITZ associées à de faibles doses de fibrinogène.

<u>1ère observation</u> : Madame D... Marguerite 26 ans 4ème pare entre en clinique le 28-6-56 à 6h30mn et accouche d'un garçon de 3750grs, criant aussitôt. 20mn après, délivrance naturelle et complète mais simultanément hémorragies avec caillot de 1700grs. Un choc s'installe malgré posthypophyse I.V. et subtosan.

A 21h45mn. elle est amenée à la maternité de Lariboisière ou l'on note à ce moment.

- Un choc marqué avec extremités froides et paleur extrêmes. T.A. 8.6. et pouls à 160.

- Localement l'hémorragie semble actuellement peu abondantes. L'utérus gros et mou arrive à l'ombilic. A la pression sur le corps utérin expulsion de sang et de caillot peu abondant (300 grammes).

- La malade est conduite à la salle de travail. La révison utérine ne ramène pas de débris placentaire. Une injection I.V. de méthergin donne une bonne rétraction de l'utérus. Néanmoins l'hémorragie se poursuit sous forme d'un filet de sang continu, exagéré par la pression sur le fond utérin.

- L'examen du col sous valve ne montre pas de lésion du col.

- A 22h30mn on prélève du sang utérin et du sang veineux au pli du coude.

<u>Il se constitue tardivement un caillot presque inexistant qui se lise aussitôt.</u>

On conclut à l'existence d'une fibrinolyse tandis que la T.A. est à 5 et que le pouls est imprenable.

- La malade va recevoir de 23heures à 1heure.
  - sang isogroupe : 4 flacons de 500cm^3
  - gluconate de calcium I.V.
  - subtosan 1 flacon
  - 4grs de fibrinogène

- Le sang utérin contient alors quelques caillots.

- Le sang veineux coagule en 3mm mais il y a lyse presque immédiat du caillot.

- A 2 heures l'hémorragie utérine se tarit.
Le sang veineux coagule et le caillot ne se redissout plus. La femme reprend conscience. T.A. 9 pouls à 192.

- On passe encore - 1 flacon de plasma
2 grs. de fibrinogène.
et à 4 heures du matin la malade sort définitivement de son collapsus avec un pouls régulier à 100 et une T.A. à 10/5.

- Les suites de couches seront normales.

- Ajoutons que nous avons revu cette femme en mai 1961 pour sa 5ème grossesse. Accouchement normal d'une fille bien portante. Délivrance artificielle pour non décollement du placenta. On obtient un bon globe utérin après méthergin I.V. et il ne se produit pas d'hémorragie.

Discussion - Malgré l'absence d'examen paraclinique on peut tout de même, devant cette observation affirmer :

1°/ Qu'il restait dans le sang circulant du fibrinogène à un taux suffisant puisque qu'il s'est formé un caillot à chaque prélèvement veineux.

2°/ Qu'il y avait de façon certaine une fibrinolyse puisque le caillot a été redissout presque immédiatement.

3°/ Que l'hémorragie était donc due, n'on pas tant à l'hypofibrinogénémie qu'a la destruction secondaire des caillots de fibrine au niveau de la plaie utérine par la fibrinolysine. Hémorragie aggravée encore par la destruction par cette même fibrinolysine du fibrinogène, de la proaccélérine et du facteur A et par la production d'antithrombine VI et du facteur I.G.T.

4°/ Que le traitement substitutif par le fibrinogène n'a eu qu'un rôle de maintient d'un taux suffisant de fibrinémie pour assurer l'hémostase et que l'hémorragie a cessé lorsque les inhibiteurs physiologiques de la fibrinolysine ont reparu en quantité suffisante.

2ème observation : Madame K... 26 ans

primipare après une grossesse normale accouche spontanément d'une fille de 3600grs. Délivrance artificielle pour non décollement du placenta sans hémorragie. Retraction utérine satisfaisante 1 heure après.

- Quatre heures après la délivrance, apparait un écoulement sanguin continu en même temps que l'utérus se relache. Un méthergin est injecté en I.V. et l'utérus répond à cette thérapeutique mais de façon passagère, se laisse distendre à nouveau, ne se contractant pas sous l'effet du massage transpariétal.

- L'écoulement sanguin continu, le poul s'accèlère et en attendant le transfuseur on s'aperçoit que le sang écoulé devient incoagulable tandis que l'état général de la malade s'altère rapidement. Il est difficile d'aprécier l'importance exacte de l'hémorragie qui se prolonge depuis 2 heures. (2 litres environ)

- On installe une transfusion de sang isogroupe (2 flacons) qui entraine une amélioration légère de l'état général mais la rétraction utérine reste de mauvaise qualité et l'écoulement sanguin toujours incoagulable. On ne fait pas de révision utérine puisqu'on est sûr de la vacuité utérine.

- Le sang prélevé au pli du coude n'est pas coagulé au bout d'une heure, il ne coagulera d'ailleurs pas par la suite.

- A nouveau apparait un état de choc prononcé avec tension imprenable.

- Trois millions d'unité d'inhibiteur de KUNITZ sont injectés en I.V. et immédiatement après 2,5grs. de fibrinogène sont perfuses en goutte à goutte.

- Le sang qui s'écoule toujours, mais en quantité moindre, coagule alors dans le bassin de même que le sang prélevé par ponction veineuse.

- Néanmoins l'état général reste très précaire la tension imprenable. Une perfusion de levophed et d'hémisuccinate d'hydrocortisone dans du sérum glucosé est installée. Elle permet une réascension discrète de la T.A. mais très instable avec des alternatives d'améliorations et de rechutes. Et cependant l'hémorragie utérine est arrétée.

- Une nouvelle perfusion de sang est effectuée et ce n'est qu'après avoir reçu 2 litres et demi de sang que la malade sort vraiment et définitivement de son collapsus.

Discussion : On peut conclure.

1°/ Qu'il y avait afibrinogénémie complète (non formation de caillot) car la malade n'avait pas reçu d'antithrombine ni de sang citraté de façon massive avant le prélèvement sanguin.

2°/ L'examen en laboratoire du sang prélevé n'ayant put être effectué il n'existe pas de preuve formelle d'une hyperactivité lytique de ce sang.
Toutefois l'obtention d'une hémostase avec l'inhibiteur de KUNITZ fait conclure qu'il s'agissait bien d'une afibrinogénémie par fibrinolyse et que l'hémorragie a cessée lorsque la fibrine n'a plus été lysée (l'apport de fibrinogène ayant été négligeable et insuffisant pour enrayer une hémorragie par afibrinogénémie isolée.

- Donc intérêt de l'inhibiteur de KUNITZ qui permet une diminution des doses de fibrinogène. Quant au choc dû à la diminution de la volémie il n'est corrigé que lorsque la malade a reçu une quantité de sang équivalente à ce qu'elle a perdu. Toute autre médication (levophed et cortisone) n'étant que palliative.

V - MOYENS D'ETUDES BIOLOGIQUES ET PARACLINIQUE

Les fibrinolyses aigues obstétricales entrainant des désordres hémorragiques graves il est important de surveiller les possibilités de défense de la malade, son capital fibrinogène, le rôle de ses propres inhibiteurs et l'efficacité de la thérapeutique.

L'exploration biologique a donc pour but :

1°/ de dépister le plus précocement possible l'existence ou non d'une activité lytique anormale.

2°/ d'en préciser l'intensité.

Voici donc les examens paracliniques a pratiquer et les conclusions à en tirer.

1° - Le sang veineux mis en présence de thrombines et de Ca^{++} ne coagule pas in vitro -

Cette épreuve démontre l'absence de fibrinogène (à moins qu'il n'y est héparine) et déclanche la théra-

peutique substitutive. Le biologiste doit ensuite rechercher l'existence d'une activité lytique du sang étudié vis à vis d'un plasma normal ou d'un substrat fibrinogène pour différencier la disparition du fibrinogène par fibrinogènolyse de celle par coagulation endovasculaire massive et aboutissant à la consommation de tout le fibrinogène circulant.

- Mise en évidence d'une hyperactivité lytique -

On ne peut observer la lyse du caillot dans ces cas d'afibrinémie puisqu'on en obtient pas. On observera donc

A - Action du sang pathologique sur du sang ou plasma normal ou une solution de fibrinogène.

On prépare dans un tube à hémolyse 1cc de sang ou de plasma pathologique additionné de thrombine et de calcium. On injecte rapidement cette première préparation dans un second tube contenant un sang normal, ou son plasma ou encore une solution de fibrinogène On obtient une coagulation explosive du mélange et on déclanche le chronomètre.

La suite du test consiste à observer la lyse du caillot obtenu. S'il y a hyperactivité lytique au sein du sang pathologique la lyse sera plus rapide que pour un sang témoin.

B - Renseignements fournis par le thrombodynamogramme.

On pratique un enregistrement sur un mélange de plasma (0,05ml. du plasma pathologique et 0,20ml. d'un plasma normal) qui montre :

- en cas d'hyper-thromboplastinémie un raccourcissement important de r + k sans autre modification du tracé.
- en cas de processus lytique un allongement considérable de r, une constante k infini et une constante a insignifiante qui disparait rapidement, donnant une image caractéristique en fuseau.

C - Méthode des plateaux de fibrine d'après Astrup.

Elle mesure l'activité lytique du plasma ou de ses dérivés - (Euglobulines) Le substrat de fibrine est constitué à partir de la fraction I de COHN riche en fibrinogène (humain ou bovin) en solution tamponné phosphaté PH 7.2 - 7.4 coagulé par une solution de thrombine à 10 V/cc et dans une boite de pétri plane - Les plateaux de fibrine sont chauffés en atmosphère humide pendant 30 minutes à 80 degrés pour détruire la profibrinolysine qui souille les réactifs fibrinogène. L'ensemencement du milieu pathologique se fait sous forme d'un volume de 0,030 ml. déposé à la surface du gel. Après une incubation de 18 à 24 heures à 37 degrès la lecture des zones de lyse est effectuée. Les résultats sont donnés en millimètres carrés. Le plasma normal n'engendre aucune zone de lyse. Cette technique élégante est de plus indépendante du taux de fibrinogène du malade.

2° - Le sang bien souvent reste coagulable, le temps de coagulation étant plus long ou paradoxalement plus court

Puisque le sang coagulé c'est qu'il y a du fibrinogène en quantité suffisante. Il peut s'agir d'une hypofibrinogénémie isolée et le caillot ne se redissoudra pas dans des délais anormaux ou d'une hypofibrinogénémie par ou avec fibrinogénolyse et le caillot se redissoudra.

Les examens paracliniques sont ceux que nous avons déjà vus :

- observation de la lyse spontanée d'un caillot de sang total.
- observation de la lyse d'un caillot de plasma oxalaté et récalcifié.
- observation de la lyse spontanée d'un caillot plasmatique ou sanguin coagulé par la thrombine.

Si l'activité lytique est telle que la lyse du caillot est très rapide ces techniques suffisent. Sinon la réponse devient trop tardive on a alors intérêt à employer d'autres techniques plus rapides.

A - Observation de la lyse d'un caillot sensibilisé par la dilution en réduisant l'activité des inhibiteurs.

Elle consiste à prélever directement 0,2 ml de sang veineux dans un tube contenant 1,7ml d'une solution de tampons-phosphates à pH 7,4 et 0,1 ml d'une solution de thrombine à 50 U/cc. Dès la coagulation le tube est placé à + 4° pendant 30', puis il est porté au bain-marie à 37°. Le temps de lyse moyen est de 6 heures environ avec comme limites extrêmes chez les sujets normaux 2 heures et 12 heures.

B - Observation de la lyse d'un caillot sensibilisé par l'adjonction de sérum humain inactivé.

Cette technique simple consiste à recueillir directement 1cc de sang veineux dans 2 tubes contenant respectivement 2 et 3 ml d'une dilution au 1/4 en solution tampon-phosphatés pH 7,2 d'un sérum inactivé par chauffage à 56° pendant 30 mn provenant d'un donneur de groupe AB donc compatible avec tous les sangs à examiner.

Les tubes sont agités par retournement et portés au bain-marie à 37°. Normalement la lyse ne survient qu'après 96 heures, la lyse pathologique est fortement accélérée par ce procédé.

C - Méthode de la triple pesé de fibrine.

20 à 30 ml se sang citraté sont répartis après centrifugation en 3 lots de 5ml de plasma sur lesquels sont effectués le dosage du fibrinogène (technique de Sassier) par thermo-coagulation en faisant varier la durée du séjour à 37° : 15 à 30 minutes pour le premier lot de plasma,

4 heures et 24 heures pour les deux autres lots. Normalement les 3 résultats sont presque identiques. Une fibrinolyse pathologique se manifeste par une diminution du taux de la fibrine recueillie lorsque la durée de séjour à 37° augmente.

D - Observation de la lyse du caillot des euglobulines.

Elle consiste à précipiter les euglobulines d'un plasma citraté (ou oxalaté) dilué au 1/16 en eau distillée (1 ml de plasma + 15 ml d'eau distillée) par acidification à pH 5,2 en envoyant à la surface du liquide un courant de CO_2 tandis qu'on agite régulièrement l'Erlenmeyer sans provoquer de mousse. Poursuivre l'action du CO_2 pendant 4 minutes.

Le précipité d'Euglobulines séparé par centrifugation pendant 5minutes à grande vitesse est repris par 1 ml d'une solution au 1/4 de tampon Michaelis dans un sérum physiologique.

Répartir dans 2 tubes 0,3 ml de cette solution que l'on coagule par addition d'une goutte de thrombine (solution à 20 U/ml). La coagulation est rapide.

Placer les deux tubes au bain-marie. Déclencher le chronomètre et noter le temps de lyse complète (liquéfaction du caillot et clarification complète du liquide). Il est normalement supérieur à 3 heures.

Cette méthode aux euglobulines est considéré comme l'épreuve de choix pour sa rapidité : elle permet de raccourcir le délai de réponse, point capital en surveillance per-opératoire. C'est ainsi qu'une lyse du caillot sanguin évoluant en 2 à 4 heures correspond par cette méthode à un temps de lyse de 10 minutes environ. C'est une épreuve sensible, qui apporte une mesure satisfaisante de l'intensité lytique. C'est la seule méthode applicable au sang hépariné.

E - Addition au sang d'inhibiteur de KUNITZ

2 tubes de sang citraté sont prélevés. Au premier tube seulement est ajouté aussitôt 0,1 ml d'une solution d'inhibiteur de Kunitz à 200.000 U/ml. Le taux de fibrinogène est déterminé selon la technique habituelle. Le plasma sans inhibiteur issu du deuxième tube est placé pendant 4 heures à 37°, l'inhibiteur est alors introduit et le dosage du fibrinogène effectué. Un taux de fibrinogène inférieur au résultat précédent affirme qu'une fibrinogénolyse a eu lieu pendant le séjour du plasma à 37°.

3° - Mise en évidence du facteur responsable de l'activité lytique - Technique de J.P. SOULIER.

Lorsque les examens paracliniques ont prouvés qu'il existait une hyperactivité lytique au sein du sang pathologique il est interessant de pouvoir identifier le facteur responsable.

A - Recherche d'un excès de fibrinolysine -

- Principe :

Ce test consiste à apprécier le pouvoir lytique direct du sang complet, du plasma ou du sérum vis à vis d'une solution standard de fibrinogène bovin coagulé par l'addition de thrombine. On a intéret à ne pas se servir de fibrinogène humain qui contient en général une assez grande quantité de profibrinolysine.

- Exécution du test :

La recherche est effectué comparativement avec un témoin.

- produit du malade ou du témoin..... 0,1 ml.
- fibrinogène bovin à 1%..... 0,1 ml.
- thrombine..... 0,05 ml.

On apprécie la vitesse de la lyse et son intensité à 37 degrès. L'observation des tubes dans la cuve transparente d'un appareil à champs magnétique tournant, facilité considérablement la lecture: lorsque l'index métallique, immobilisé par la coagulation, commence à présenter des oscillations de grandes amplitudes la lyse est partielle. Elle devient totale à partir du moment ou il tourne complètement sur lui-même.

B - Recherche d'un excès de profibrinolysine.

- Principe :

Après avoir observé l'activité fibrinolytique spontané du plasma ou du sérum du malade par la technique précédente on recherche l'activité fibrinolytique axaltée par la streptokinase aux dépens de la profibrinolysine. On compare ces résultats à ceux obtenus avec des produits normaux.

- Exécution du test :

- produit du malade ou du témoin..... 0,1 ml.
- streptorinase..... 0,1 ml.
- fibrinogène..... 0,1 ml.
- thrombine..... 0,1 ml.

On évalue le temps nécessaire pour obtenir une lyse totale à 37°.

C - Recherche d'un excès de fibrinolysoplastine

- Principe

Il consiste à apprécier le pouvoir lytique du plasma ou du sérum du malade non plus sur une solution de fibrinogène mais sur un plasma normal riche en profibrinolysine. Il convient de s'être assuré préalablement que les réactifs ne contiennent pas de fibrinolysine spontanée.

- Excécution du test :

  - Plasma humain ..... 0,1 ml.
  - plasma ou sérum du malade ..... 0,2 ml.
  - thrombine ..... 0,05ml.

On opère la lecture dans les mêmes conditions précédemment.

4° - Résultats des autres tests de la coagulation.-

A - Taux de fibrinogène -

Il montre son absence totale dans les fibrinogènolyse aigues, sa réduction importante dans la forme subaigue, une légère diminution dans la forme latente.

Les accidents hémorragiques n'apparaissent que pour des taux variant de 0,60 à 1,20grs/litre.

B - Temps de coagulation -

Ce temps est infini dans la forme aigu. Très allongé ou paradoxalement diminué dans la forme subaigu. Il est peu modifié dans la forme latente.

C - Temps de QUICK -

Ce test est très allongé dans les trois formes.
- par l'action anti accellerine de la fibrinolysine.
- par l'action anti thrombine de la dégradation lytique de la fibrine.
- et par la dégradation du fibrinogène.

D - Temps de thrombine -

- Dans la forme aigüe ce test est infini mais il est influencé de façon transitoire par l'addition de fibrinogène.

- Dans la forme subaïgue il est allongé mais entièrement corrigé par l'addition de fibrinogène.

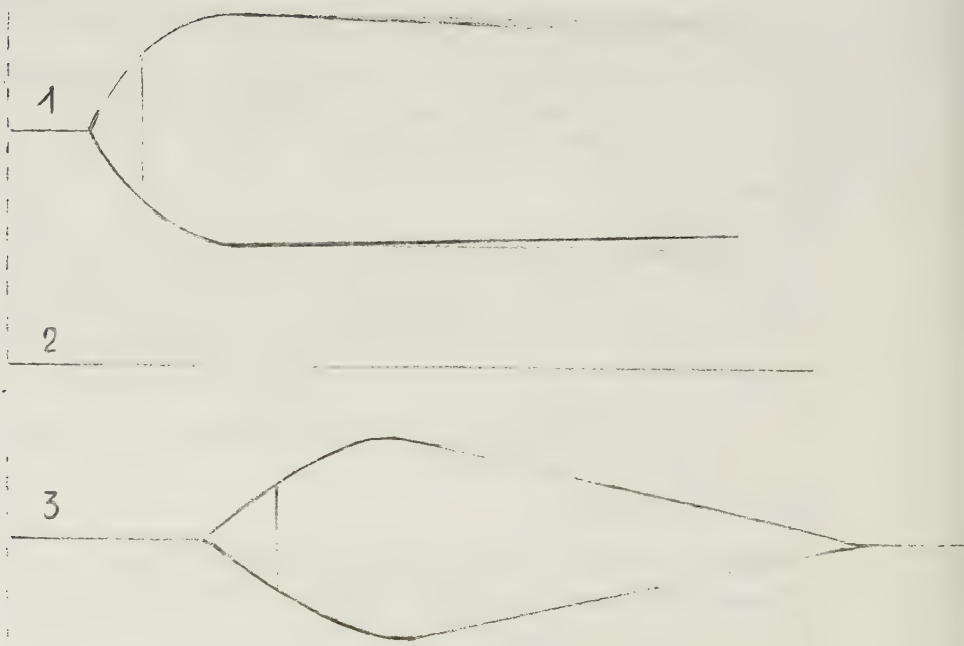
- Dans la forme latente le temps de thrombine s'avère normal.

E - <u>Thrombolynamographie</u> -

- Dans la fibrinolyse aigüe on a un diagramme linéaire du a l'absence totale de coagulation. (fig.2)

- Dans la fibrinolyse subaigüe on a un graphique caractéristique en fuseau. (fig.3)

- Dans les fibrinolyses frustes on retrouve les mêmes traces mais plus atténuées et avec toutes les formes de transitions.



CONCLUSIONS

Devant une hémorragie du post-partum, après s'être assuré qu'elle n'est pas dûe à une cause mécanique (inertie utérine, rétention placentaire, rupture utérine...) on doit penser à la possibilité d'une afibrinémie, c'est-à-dire à la disparition du pouvoir de coagulation du sang par le manque de substrat fibrinogène. Cette afibrinémie s'accompagne d'une hyperactivité fibrinolytique du sang, que cette fibrinolyse soit déclenchante ou qu'elle soit secondaire.

A L'ETAT PHYSIOLOGIQUE : La fibrinolyse est assurée par un système enzymatique où les facteurs actifs, les activateurs et les inhibiteurs, sont en parfait état d'équilibre. Ils confèrent au sang un faible pouvoir lytique observable "in vitro" (lyse du caillot après 72 heures). Ce pouvoir lytique est sans doute primordial pour protéger l'organisme des micro-caillots de fibrine qui se forment de façon continue dans le système vasculaire.

A L'ETAT PATHOLOGIQUE : Cet état d'équilibre peut-être rompu à la faveur de causes multiples dont les principales sont en pratique obstétricale, le décollement prématuré du placenta, la rétention prolongée d'oeuf mort et l'embolie amniotique. En fait, on peut observer des états fibrinolytiques avec hémorragie, chaque fois qu'une brèche vasculaire est constituée au niveau de l'utérus ou que la pression intra-utérine dépasse la pression veineuse maternelle.

DU POINT DE VUE PATHOGENIQUE : On peut individualiser deux processus responsables de l'afibrinémie :

1) La consommation massive endovasculaire du fibrinogène circulant, précipité en fibrine sous l'influence de thromboplastine tissulaire d'origine utérine. En effet, le placenta, la caduque et même le liquide amniotique sont très riches en thromboplastine qui habituellement est utilisée localement pour la transformation de la prothrombine en thrombine et donc du fibrinogène en fibrine, réalisant ainsi l'hémostase de la plaie utérine après délivrance. Dans les cas pathologiques, l'existence de brèches vasculaires et surtout l'élévation de la pression intra-utérine, chassent la thromboplastine dans les vaisseaux pelviens maternels puis dans la circulation générale, amorçant ainsi les réactions en chaîne de la coagulation, la transformation du fibrinogène en fibrine et donc un état d'afibrinogénémie.

2) La fibrinogénolyse, par un enzyme protéolytique, la fibrinolysine devenue active dans le sang circulant, sous l'influence d'activateurs d'enzyme présents au niveau de l'utérus et du placenta (fibrinolysoplastines, lysokinases microbiennes) et passant dans la circulation générale par le même mécanisme que précédemment.

Il est en fait difficile de séparer ces deux processus l'un de l'autre et il semble, quelque soit le phénomène initial que l'on aboutisse finalement à une afibrinémie avec fibrinolyse, les dépôts endovasculaires de fibrine entrainant une fibrinolyse réactionnelle de défense

Il est nécessaire d'établir un diagnostic rapide et précis de ces états d'afibrinémie qui entrainent des hémorragies intarrissables. Quelques examens pourront être pratiqués au lit de la malade, d'autres seront effectués ultérieurement sur du sang oxalaté, pour un diagnostic "a postériori". On prélèvera parallèlement du sang veineux et utérin, car il est possible d'observer, dans un stade initial, une fibrinolyse localisée à la sphère génitale qui se généralisera ensuite.

Le temps de coagulation est le premier et le plus simple des examens à pratiquer et devant un sang incoagulable ont doit d'abord vérifier l'absence de coagulation après adjonction de calcium et de thrombine. On éliminera ainsi un défaut de calcium lié à des transfusions massives de sang citraté, ou un allongement important du temps de

coagulation en rapport avec l'existence d'une antithrombine type héparine, ou d'une hémophilie. Si le sang reste incoagulable, c'est qu'il y a afibrinémie complète.

Dans les autres cas, on étudiera la fibrinémie en sachant que théoriquement un taux de 1g. par litre suffit à réaliser l'hémostase et on recherchera l'existence ou non d'une hyperactivité fibrinolytique par des examens de laboratoire (observation de la lyse du caillot de sang ou de ses dérivés)

Le traitement comprendra, en dehors des gestes dictés par des considérations pathogéniques (rupture des membranes, explusion complète du placenta)

1° - Une thérapeutique antiehoc représentée principalement par des perfusions de sang frais, en quantité équivalente à celle perdue par la malade. Ces transfusions ont l'avantage d'une part de rétablir la volémie initiale et de supprimer le collapsus et d'autre part d'apporter à l'organisme tous les facteurs de la coagulation et en particulier l'accélérine et le facteur prothromboplastique A qui sont diminués précocement et avant le fibrinogène.

2° - Une thérapeutique substitutive par le fibrinogène purifié constituée d'emblée et à une dose variant entre 2 et 12g. suivant le taux de fibrinémie. Mais si l'apport de fibrinogène est suffisant à enrayer des hémorragies par afibrinémie dûe à une hyperthromboplastinémie, on doit se souvenir que cet apport restera inéfficace s'il existe une hyperactivité fibrinolytique du sang, le fibrinogène ainsi transfusé étant lysé au fur et à mesure comme le démontraient les doses nécessaires avant l'utilisation de l'inhibiteur de **KUNITZ**.

3° - Une thérapeutique spécifique par l'inhibiteur de **KUNITZ**.

Cet antienzyme neutralise molécule à molécule la fibrinolysine. Il est à employer dès qu'il existe une hyperactivité fibrinolytique du sang (afibrinémie par fibrinolyse) et même lorsque l'afibrinémie semble être dûe à une précipitation endovasculaire du fibrinogène, sans fibrinolyse initiale, car elle se manifestera secondairement.

L'inhibiteur de **KUNITZ** est actuellement la seule thérapeutique capable d'enrayer à elle seule un processus hémorragique par fibrinolyse en empêchant d'une part la destruction protéolytique du fibrinogène propre à la malade

ou apporté par perfusion et d'autre part la destruction des caillots de fibrine formant hémostase. Il concourt par ailleurs à stopper la destruction des autres facteurs de la coagulation par la fibrinolysine (accélérine et facteur A) et à enrayer la production concomittante de facteur aggravant l'incoagulabilité (antithrombine VI, facteur I.G.T. et facteur hémogglutinant).

Les doses à employer par voie veineuse varient entre 2 et 5 millions d'unités et l'on n'observe aucune intolérance au produit.

Il semble donc que l'on a ainsi une méthode thérapeutique satisfaisante sur le plan théorique et pratique.

Vu, le Président de Thèse
Professeur MERGER

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

AUPY, HILDEN, BONHOMME. Hémorragies obstétricales par afibrinémie (Revue de Médecine Nov. 1960)

BRET, SENEZE, Accidents hémorragiques d'incoagulabilité dans le cadre obstétricale (Revue du Praticien 1955 - 2175)

GABRIEL, MORIN, A propos d'une observation d'afibrinémie au cours d'un décollement prématuré du placenta. (Bulletin gynécologie obstétrique 1961 - 13 - 62)

LEROUX, Syndrome hémorragique obstétrical avec défaut de coagulation par défibrination (gynécologie obstétrique 1956 - 55 - 357)

MALIGE, La Fibrinolyse sanguine, les états fibrinolytiques. Thèse 1960

MERGER et Collaborateurs. Fibrinolyse aiguë chez une accouchée. Guérison par l'inhibiteur de Kunitz (Presse médicale 1961, 849, 840)

MINEUR, MASURE, Afibrinogenemie après accouchement normal. Apparition secondaire de fibrinolyse (Revue Belge de Pathologie Médicale expérimentale 1958 - 26 - 349)

NELKEN, BRIZARD, POUYET, Un cas de fibrinogenolyse au cours d'un accouchement Normal (gynécologie obstétrique 1961, 13, 1, 61)

RABY, Hemostase et Coagulation (S.P.E.I. 1959)

Samama, Yver, Le rôle du Biologiste au cours des fibrinolyses Hémorragiques (Le Pharmacien biologiste Sept. 1961, 451, 456)

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-Ve
Telephone : ODÉon 58-90